



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Praktische Aspekte der Vitamin D-Supplementation

Gnädinger, M ; Mellinghoff, H U

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-105882>
Journal Article

Originally published at:
Gnädinger, M; Mellinghoff, H U (2014). Praktische Aspekte der Vitamin D-Supplementation. Hausarzt
Praxis, 9(12):24-32.

Praktische Aspekte der Vitamin D-Supplementation
Aspects pratiques de la supplémentation en vitamine D

Stürze und Frakturen effektiv verhindern

Éviter efficacement les chutes et les fractures

Markus Gnädinger¹, Hans-Ulrich Mellinghoff²

Definitionsgemäss sind Vitamine Substanzen, die der menschliche Organismus nicht selbst herstellen kann, die er aber zum Leben benötigt und die daher zugeführt werden müssen. Die Vorstufen von Vitamin D werden jedoch vom Körper selbst hergestellt. Zu diesem «Pro-Hormon», wie es eigentlich heissen sollte, muss dann noch Sonnenlicht hinzukommen. Knochenschmerzen, Muskelschwäche und verschiedene unspezifische Symptome können auf einen Vitamin D-Mangel hinweisen. Daneben verläuft er aber auch häufig asymptomatisch. Meist wird daher eine Unterversorgung verpasst. Im Sommer 2012 formulierte das Bundesamt für Gesundheit Empfehlungen für die ganzjährige Versorgung der gesunden Bevölkerung mit Vitamin D3. Im folgenden Artikel wird das praktische Vorgehen bei der Supplementation erläutert und knifflige Situationen werden geschildert.

Selon la définition, les vitamines sont des substances que l'organisme humain ne peut pas fabriquer par lui-même, mais qui sont nécessaires à la vie et donc doivent être apportées. Les précurseurs de la vitamine D sont cependant fabriqués par l'organisme lui-même. Cette «pro-hormone», comme on doit l'appeler, doit ensuite recevoir la lumière du soleil. Des douleurs osseuses, une faiblesse musculaire et divers symptômes non spécifiques peuvent indiquer une carence en vitamine D. De plus, elle évolue souvent de manière asymptomatique. Le plus souvent il est facile de passer à côté. À l'été 2012, le Ministère de la santé a formulé des recommandations pour la supplémentation toute l'année de la population en bonne santé avec de la vitamine D3. L'article suivant expose le procédé pratique de supplémentation et des situations complexes sont présentées.

■ Das fettlösliche Vitamin D₃ wird zu 80% in der Haut durch Sonnenbestrahlung gebildet. Etwa 20% werden über die Ernährung zugeführt. Fetter Meeresfisch (Makrele, Aal, Lachs) hat den höchsten Gehalt an Vitamin D. In geringen Mengen findet es sich auch in Milch, Eigelb und in Pilzen [1].

In der Haut entsteht aus 7-Dehydrocholesterol unter Einfluss von UVB Strahlung nach einem Zwischenschritt Vitamin D₃ (Cholecalciferol); dafür ist eine Wellenlänge von 290–315 nm nötig. Dieses wird an das Vitamin D-bindende Protein gekoppelt und über die Blutbahn in die Leber transportiert, wo es an Position 25 hydroxyliert wird. Es entsteht 25-Hydroxyvitamin D₃ (25[OH]D₃, Calcidiol), die Speicherform von Vitamin D₃. Von diesem werden auch Blutspiegelmessungen gemacht, um die Vitamin D-Versorgung eines Patienten zu überprüfen. In einem weiteren Schritt erfolgt in der Niere durch die 1 α -Hydroxylase die Hydroxylierung an Position 1, womit 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25[OH]₂D₃, Calcitriol), das aktive Vitamin D₃ entsteht. Fehlen stimulierende Signale zur Enzymaktivierung, führt die Hydroxylierung an Position 24 zur Inaktivierung. Cholecalciferol ist mit den Steroid-Hormonen und somit mit dem Cholesterin verwandt. Vitamin D₂, Ergocalciferol, hat an Position 24 eine zusätzliche Methylgruppe und kommt in pflanzlichen Produkten, z.B. Pilzen, vor.

Kleider, Sonnenblocker mit UVB-Filter, Wolken und ein flacher Sonnenlicheinfall, wie er tageszeitlich in den Morgen- und Abendstunden sowie saisonal im Winterhalbjahr vorkommt, verhindern die Bildung von Vitamin D in der Haut. Eine dunkle Hautfarbe und ein höheres Lebensalter mit abnehmender Hautdicke und vermindertem Gehalt von 7-Dehydrocholesterol sind weitere Faktoren, die bei gleicher UV-Strahlendosis zu einer bis vierfach verminderten Vitamin D-Synthese in der Haut führen [2]. Trotzdem sind auch bei älteren Personen mit regelmässiger Sonnenexposition relevante Anstiege des 25(OH)D₃-Spiegels zu realisieren [3]. Bei einem Aufenthalt im Solarium kommt es auf die Wellenlänge des verwendeten UV-Lichts an: Da bei modernen Solarien hauptsächlich langwellige UVA-Strahlung eingesetzt

¹ Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich/Facharzt für Innere Medizin, Birkenweg 8, 9323 Steinach

² Leiter Osteologie, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Osteologie, Kantonsspital St. Gallen

wird, wird kein Cholecalciferol aufgebaut. Eine reine UVA-Bestrahlung baut Vitamin D sogar ab anstatt auf [4].

Während die Produktion von Calcidiol in der Leber – je nach Angebot von Cholecalciferol – mehr oder weniger kontinuierlich abläuft, ist diejenige von Calcitriol, die vor allem in der Niere durch die 1 α -Hydroxylase stattfindet, eng reguliert (**Abb. 1**) [1]. Hohe Werte von Kalzium, Phosphat und FGF-23 hemmen die Produktion, während Parathormon (PTH), Calcitonin und erniedrigte Phosphatwerte sie steigern. Demgegenüber ist der Abbau von Calcitriol weniger eng reguliert und an die Aktivität insbesondere der 24-Hydroxylase gebunden, die von hohen 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -Spiegeln aktiviert wird und dieses über eine Reihe von Oxidationsvorgängen an Position 23 und 24 in die biologisch inaktive Calcitriolsäure überführt. Mit der Gabe von Calcitriol besteht somit im Gegensatz zu Cholecalciferol das Risiko einer Hyperkalzämie. Es liegt folglich eine enge therapeutische Anwendungsmöglichkeit vor.

Physiologischerweise dient Vitamin D zur Mineralisation des Osteoids im Knochen. Fehlt es, so kommt es bei Kindern zur Rachitis, bei Erwachsenen zur Osteomalazie. Vitamin D und PTH sind die entscheidenden Mediatoren für einen ausgeglichenen Kalzium- und Phosphathaushalt des Körpers. Vitamin D fördert die intestinale Aufnahme von Kalzium und Phosphat sowie die renal-tubuläre Reabsorption des filtrierten Kalziums. Vitamin D-Rezeptoren finden sich in nahezu allen Körpergeweben! Vitamin D kontrolliert mehr als 200 Gene, die für die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und den Zelltod verantwortlich sind. Weiterhin weist Vitamin D immunmodulatorische Eigenschaften auf [1].

Klinik eines Vitamin D-Mangels

Ein Vitamin D-Mangel ist häufig asymptomatisch, so dass eine Unterversorgung leicht verpasst werden kann. Knochenschmerzen und Muskelschwäche können auf einen Vitamin D-Mangel hinweisen. Eine ganze Reihe unspezifischer Symptome ist möglicherweise mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert: Schlafstörungen, Müdigkeit, (Winter-)Depressionen, Frieren, Muskelschwäche, Krämpfe oder -zuckungen, Schwindel, Schwarzwerden vor Augen oder Übelkeit,

Schmerzen im Kopf, Rumpf oder Gliedern, Infektanfälligkeit sowie Allergien [5].

Tabelle 1 stellt Risikofaktoren für die Entstehung eines Vitamin D-Mangels zusammen. **Tabelle 2** listet vulnerable Patientengruppen auf, die besonders von Vitamin D-Supplementen profitieren könnten. An dieser Stelle ein Wort zum Unterschied zwischen Substitution und Supplementation: In der Menopause spricht man von einer Hormon-, bei Heroinabhängigen von einer Opiatsubstitution. Beim Vitamin D hingegen geben wir natur-identisches Cholecalciferol in Ergänzung zur körpereigenen Produktion. Es handelt sich deswegen um ein Supplement und nicht ein Substitut.

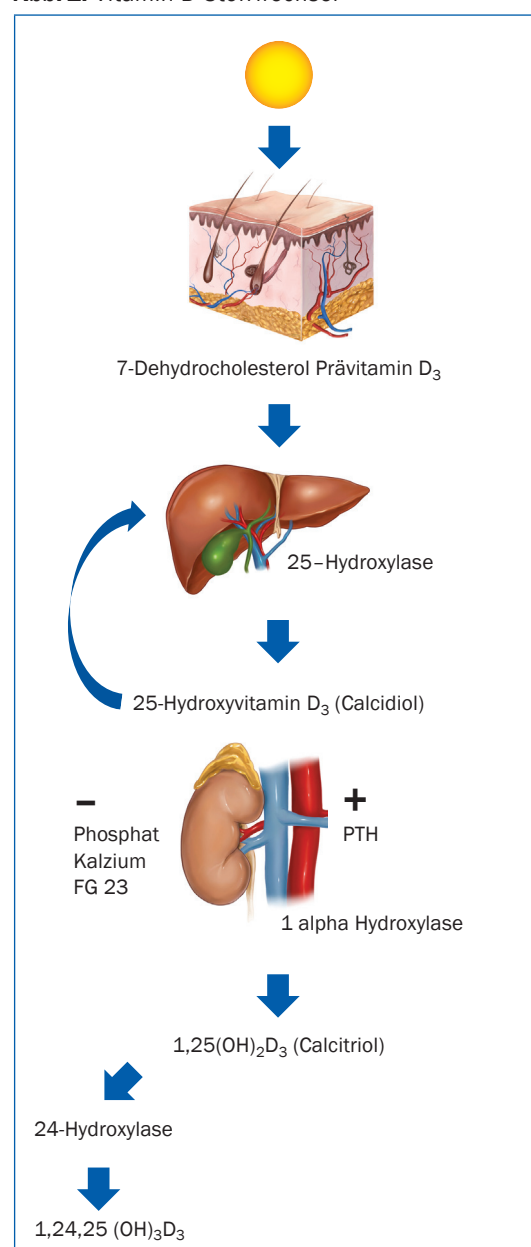
Messwerte – Messprobleme

Welche Serumspiegel von 25(OH)D $_3$ werden bei uns beobachtet? In einer Studie des Labors Risch und der

Tab. 1: Risikofaktoren für einen Vitamin D-Mangel

Grund	Population
Produktion vermindert	Ältere Menschen (verminderte Syntheseleistung), Bewohner nördlicher Länder, Nachtarbeiter, Sonnenallergie- und Hautkrebspatienten, dunkler Hauttyp, lange Kleider (Muslimas und Nonnen). Hierzulande Monate Oktober–März
Verteilung im Körper gestört	Adipositas (verstärkte Aufnahme ins Fettgewebe), nephrotisches Syndrom (verminderte Spiegel des Vitamin D-bindenden Proteins und Verlust desselben über die Nieren)
Abbau beschleunigt	Raucher, Patienten mit enzyminduzierenden Therapien (z.B. HIV, Epilepsie)
Unbekannt	Patienten mit Eisenmangel

Abb. 1: Vitamin D-Stoffwechsel



Universität Liechtenstein wurden die Vitamin D-Spiegel von Personen über 60 Jahren gemessen [6]. Man beobachtete ein altersbedingtes Absinken der Spiegel. Dieselbe Studie zeigte eine jahreszeitliche Schwankung: Die tiefsten Werte wurden im Winter und Frühling, die höchsten im Sommer und Herbst beobachtet, wobei die absolute jahreszeitliche Schwankung der Mittelwerte mit etwa 10 nmol/l gering war. Eine andere Studie aus Luzern mit hausärztlichen Patienten zeigte ebenfalls einen leichten saisonalen Effekt [7]. Interessant war, dass die Männer mit 11 nmol/l eine höhere Amplitude der Schwankung aufwiesen als die Frauen mit 4 nmol/l. Könnte es sein, dass die Speicherung von Cholecalciferol im geschlechtsspezifisch erhöhten Fettanteil des Körpers hier ausgleichend wirkt? Liegt der höhere Sommerwert bei den Männern an einem anderen Freizeit- und Arbeitsverhalten und einer weniger konsequenten Sonnencreme-Praxis? In einer eigenen, noch nicht publizierten Studie haben wir bei 42 Pflegeheimpatienten Vitamin D im Hochsommer gemessen. 68% der Personen hatten 25(OH) D₃-Spiegel unter 50 nmol/l und somit einen Vitamin D-Mangel.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Messung von Vitamin D-Spiegeln nicht trivial ist [8]. Am genauesten (und auch am teuersten und am umständlichsten) ist die Hochleistungs-Flüssigchromatografie (HPLC). Aber auch immunologische Methoden können zuverlässige Resultate erzielen. Einige Assays unterscheiden nicht zwischen Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃. Dies ist bedeutsam, wenn mit Vitamin D₂ supplementiert wird, wie dies in den USA der Fall ist. Weiterhin stellt sich die Frage, ob inaktive Metaboliten mit gemessen werden. Auch ist, gerade im tieferen Messbereich unter 25 nmol/l, mit einem Variationskoeffizienten über 10% zu rechnen. Im Zweifelsfall lohnt sich die Bestimmung in einer zweiten Probe in einem anderen Labor mit einer anderen Messmethode sowie eine Mitbestimmung des PTHs, da sich bei einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel häufig erhöhte Werte finden. Eine korrekte Präanalytik ist zu beachten: Da Vitamin D fettlöslich ist, kann die Blutentnahme nach einer fetthaltigen Mahlzeit verfälschte Werte zeigen, am besten ist die Nüchtern-Bestimmung.

Gemessen wird das 25(OH)D₃ als entscheidender Parameter zur Abschätzung der Vitaminversorgung. Die Analyse kostet 42 Taxpunkte à 90 Rp. Zusätzlich wird die Bearbeitungsgebühr von 24 Taxpunkten verrechnet. Zusammen also etwa 60.– Fr. Werte unter 25 nmol/l bedeuten einen schweren Mangel, Werte bis 50 nmol/l eine «Insuffizienz», d.h. eine ungenügende Wirkung unter bestimmten Umständen (**Tab. 3**).

Die Bestimmung des 1,25(OH)₂D₃ ist mit 85 Taxpunkten teurer und soll dem Spezialisten überlassen werden. Der Wert reflektiert nicht die Vitamin D-Versorgung, er kann paradoxerweise trotz eines Vitamin D-Mangels normal oder sogar erhöht sein.

Die Huhn-Ei-Frage

Bei vielen Krankheiten wurde eine Assoziation zwischen tiefen Serum-Vitamin-D-Spiegeln und der Krankheitsinzidenz oder dem Verlauf beobachtet

Tab. 2: Vulnerable Populationen, bei denen sich ein Vitamin D-Mangel besonders auswirkt

Population	Grund
Senioren	Muskelschwäche, Stürze [10]
Nierenpatienten	Sekundärer Hyperparathyreoidismus [1]
Laktose-Intoleranz	Die Meidung von Milchprodukten führt tendenziell zur Unterversorgung mit Kalzium. Ein Vitamin D-Mangel verschlimmert die Unterversorgung mit Kalzium durch die Hemmung der enteralen Absorption [1].
Neurologische Krankheiten (insb. Parkinson, MS)	Sturzgefahr, neuroprotektive Wirkung von Vitamin D ₃ (?) [27]
Osteoporose, Therapiebeginn	Vor Therapiebeginn müssen suffiziente 25(OH)D ₃ -Spiegel vorliegen, um das Auftreten einer Hypokalzämie zu verhindern und die Wirksamkeit der Therapie nicht zu beeinträchtigen [20].
Primärer Hyperparathyreoidismus	Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus haben gehäuft einen Vitamin D-Mangel, weiterhin können bei gleichzeitigem Vitamin D-Mangel nach der Exzision eines Adenoms lebensgefährliche hypokalzämische Krisen auftreten [19].
Diabetes Typ 2	Vitamin D verbessert die Insulin-Sensitivität [26].
Steroid-Therapie	Ein Vitamin D-Mangel verstärkt den Verlust an Knochenmasse [1].
Anti-östrogene oder anti-androgene Tumorthérapien	Führen zu raschem Knochenverlust, was je nach Risikostratifizierung eine Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab bedingt, die wiederum normale Vitamin D-Spiegel benötigt [20].
Hautkranke	Häufig meiden Hautpatienten das Sonnenlicht oder exponieren sich nur mit hochgradigen UV-Filtern. Andererseits kann ein Vitamin D-Mangel zu einer Exazerbation von Hautkrankheiten wie Psoriasis, Ekzemen oder Sonnenallergie führen [1].

(**Tab. 4**) [5]. Allerdings wissen wir nicht, ob die tiefen Spiegel

- ursächlich mit der Entstehung oder der Verschlechterung der jeweiligen Gesundheitsstörung verbunden sind,
- von ihr selbst generiert werden, also Krankheits-Marker im engeren Sinne sind
- von einer unbekannten gemeinsamen Ursache stammen,

Tab. 3: Einteilung der Vitamin-D-Spiegel-Resultate

Gemessener 25(OH)D ₃ -Wertebereich	Beurteilung	
<25 nmol/l	schwerer Vitamin D-Mangel	Vitamin D-Mangel
25–50 nmol/l	Vitamin D-Insuffizienz	
51–75 nmol/l	suboptimale Vitamin D-Spiegel	
75–125 (175)* nmol/l	Zielbereich (Sturz- und Frakturprävention)	
>175 nmol/l	Hypervitaminose D	

* Oberhalb von 125 nmol/l ist die Therapiesicherheit von Supplementen ungenügend dokumentiert.

Tab. 4: Ungesicherte Assoziationen mit Vitamin D-Mangelzuständen

Organsystem	Pathologie
Allergischer Formenkreis	Asthma, Neurodermitis, Urtikaria, Rhinosinusitis, Nahrungsmittelallergie
Autoimmunerkrankungen	Multiple Sklerose, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis, Diabetes Typ 1
Gastrointestinales System	Chronische Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn, Zöliakie, Kurzdarm), Zahnverlust, Parodontose
Infektionskrankheiten	Grippe, Erkältung, Tuberkulose
Kardiovaskuläres System	Atheromatose (insb. koronare, zerebrale Gefäße), Herzinsuffizienz, Raynaud-Syndrom
Neuropsychiatrische Störungen	Migräne, Depression, Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Autismus, amyotrophe Lateralsklerose, M. Parkinson, Demenz
Stoffwechsel	Diabetes Typ 2
Urogenitales System	Infertilität, sexuelle Dysfunktion, Nierensteine*
Maligne Leiden	Brust, Eierstöcke, Gebärmutter, Harnblase, Prostata, Dickdarm, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Lymphdrüsen, Knochenmark, Haut
Verschiedene	Sarkoidose**, Fibromyalgie, Chronic-Fatigue-Syndrome

nach [5]

* Die Gabe von Vitamin D erhöht bei Patienten mit Vitamin D-Mangel die Kalziumaufnahme im Darm. Konsekutiv steigt die Kalziurie an – verantwortlich für die Nierensteinbildung ist aber im Wesentlichen das Oxalat (Löslichkeitsprodukt). Bei Oxalat-Steinen ist deshalb neben einer Oxalat-armen Kost auf eine genügende Kalziumzufuhr zu den Mahlzeiten zu achten, damit die Oxalsäure-Resorption durch Bildung unlöslicher Kalzium-Oxalat-Komplexe gehemmt werden kann. Eine anderweitig indizierte Gabe von niedrig dosiertem Vitamin D ist in dieser Situation *nicht* kontraindiziert.

** Bei der Sarkoidose gelten tiefe 25(OH)D₃- und hohe 1,25(OH)₂D₃-Spiegel mit evtl. Hyperkalzämie und/oder Hyperkalziurie als Zeichen der Krankheitsaktivität. Eine anderweitig indizierte Gabe von niedrig dosiertem Vitamin D ist in dieser Situation *nicht* kontraindiziert.

– oder von der Krankheit indirekt durch Änderung der Lebensumstände verursacht wurden.

Beispiel: Patienten mit Parkinson-Krankheit haben regelhaft tiefe Vitamin D-Spiegel [9]. Sie sind aber meist immobiler als Gesunde und setzen sich dem Sonnenlicht weniger aus, was für die letztgenannte Hypothese sprechen würde. In einer Kohorten-Studie wurde allerdings beobachtet, dass Parkinson-Patienten schon bis zu 20 Jahre vor Krankheitsdiagnose tiefere Vitamin D-Spiegel aufwiesen, was auf die Richtigkeit der ersten drei Hypothesen hindeuten könnte.

Der menschliche Geist neigt dazu, die Welt in Kausalitäten von Ursache und Wirkung einteilen zu wollen («MS-Patienten haben tiefe Vitamin D-Spiegel, also verschlechtert ein Vitamin D-Mangel den autoimmunen Hirnprozess, und somit dürften Vitamin D-Supplemente den Krankheitsverlauf hemmen»). Und auch wenn wir eine kausale Beziehung zwischen der Vitamin D-Gabe und dem Wohlergehen resp. der Verhinderung von Krankheitssymptomen als gegeben annehmen wollen, so ist dann noch immer nicht klar, ob die Dosis-Wirkungs-Kurve von Supplementen linear oder wie so oft U-förmig gestaltet ist

(«Wenn wenig Vitamin D wenig hilft, so hilft viel Vitamin D viel»). Hier können nur Interventionsstudien Auskunft geben.

Aktuelle Forschungsergebnisse aus Observationsstudien liefern z.B. Hinweise, dass ein Vitamin D-Mangel mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, bestimmte Krebsarten und Diabetes mellitus Typ 1 vergesellschaftet ist. Eine Kausalität ist damit jedoch noch nicht bewiesen. Ob eine Supplementation das Auftreten bzw. die Progression dieser Erkrankungen verzögern kann, ist bis anhin nicht belegt, sodass noch keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Interventionsstudien

Die meisten Interventionsstudien untersuchten die Knochendichte sowie das Fraktur- und Sturzrisiko. Neben der Verhinderung von Rachitis, die natürlich damals nicht in Placebo-kontrollierten Studien heutigen Zuschnitts dokumentiert wurde, konnte in einer grossen Metaanalyse der Nachweis erbracht werden, dass mindestens 800 E Vitamin D pro Tag Stürze und Schenkelhals-Frakturen zu etwa 30% verhindern, insbesondere wenn Serumspiegel von 75 nmol/l oder mehr erreicht werden. In einer anderen Metaanalyse konnte mit Vitamin D-Supplementen ein signifikanter Zugewinn von mineralisiertem Knochen am Schenkelhals gegenüber Placebo nachgewiesen werden [10].

Empfehlungen

Im Sommer 2012 formulierte das Bundesamt für Gesundheit die folgenden Empfehlungen für die ganzjährige Versorgung der gesunden Bevölkerung mit Vitamin D₃ [11]:

- Säuglinge bis 1 Jahr 400 E (10 µg)/d
- Kleinkinder bis 3 Jahre 600 E (15 µg)/d
- Personen zwischen 3 und 60 Jahren, Schwangere und Stillende 600 E (15 µg)/d
- Personen über 60 Jahre 800 E (20 µg)/d

Mit «Versorgung» sind alle Vitamin D-Nahrungsquellen gemeint (Ernährung und Supplemente), wobei von einer beschränkten Sonnenexposition ausgegangen wird (z.B. Personen in Institutionen wie Heimen, im europäischen Winterklima, bei Verwendung von Sonnenschutzmitteln, etc.).

Kalzium

Wie soll nun in der hausärztlichen Praxis vorgegangen werden? Zuerst ein Wort zum Kalzium. Bei einer guten Versorgung mit Vitamin D führt die orale Zufuhr von Kalzium ab einer Menge von 700–800 mg/d nicht mehr zu einer weiteren Absenkung des PTH [1]. Also: Bei guter Versorgung mit Vitamin D ist eine tägliche Zufuhr von 800 mg Kalzium als ausreichend zu erachten. Das Institute of Medicine (IOM) schreibt in seiner Medienmitteilung vom 30.11.2010, dass Personen über 50 Jahren pro Tag 800–1000 mg Kalzium benötigen und empfiehlt deswegen, eine Zufuhr von 1000–1200 mg pro Tag anzupeilen (die Gesamtzufuhr, also Ernährung plus evtl. Supplemente, sollte jedoch 2000 mg nicht übersteigen) [12].

In der Praxis: Beträgt die errechnete Kalziumzufuhr 800–1000 mg/d oder mehr, ist die empfohlene

Zielgrösse erreicht. Beträgt sie weniger, sollte man Milchprodukte und Mineralwasser optimieren. Ist dies nicht möglich, braucht es ein Kalzium-Supplement. Dieses sollte in der Regel nicht mehr als 500 mg aufweisen; das Präparat sollte *nach einer Hauptmahlzeit* und nicht auf leeren Magen eingenommen werden. Kalziumkarbonat sollte bei atrophischer Gastritis oder PPI-Dauertherapie nicht verwendet werden, da es im basischen Milieu nicht löslich ist. Personen mit PPI [13] oder einer Langzeitsteroid-Therapie [14], Status nach Magenbypass-Operation, aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Maldigestion/Malabsorption oder Oxalat-Nierensteinen brauchen eine höhere Kalziumzufuhr von 1500 bis maximal 2000 mg.

In den meisten Studien zur Osteoporose-Prophylaxe wurde Kalzium in Kombination mit Vitamin D untersucht, ohne die individuelle Zufuhr und damit den Einfluss von Kalzium durch die Ernährung zu beachten. Die Wirksamkeit von Kalziumsupplementen bei Personen, die über die Ernährung genügend Kalzium einnehmen, ist nicht belegt. Die alleinige Kalziumsupplementation ohne gleichzeitige Vitamin D-Gabe ist nicht mehr zu empfehlen, da in Observationsstudien und in einer Metaanalyse eine erhöhte Rate von Hüftfrakturen beobachtet wurde [15]. Eine zu hohe Kalziumzufuhr könnte zudem das kardiovaskuläre Risiko erhöhen [16].

Vitamin D

Grundsätzlich haben alle Einwohner der Schweiz zumindest saisonal einen Vitamin D-Mangel [6,7]. Aus diesem Grund braucht es keine Vitamin D-Messungen, um eine Vitamin D-Supplementierung zu rechtfertigen. Wie soll Vitamin D dem Organismus zugeführt werden? Am einfachsten wäre die Vitamin D-Gabe mittels natürlicher Heliotherapie: Zwei- bis dreimal pro Woche ein Viertel der Körperoberfläche (Gesicht, Hände und Teile von Armen und Beinen) zwischen 11 und 15 Uhr je nach Hauttyp und Jahreszeit 5–25 Minuten der Sonne aussetzen [1]. Viele Personen werden dies jedoch wegen des Krebsrisikos vermeiden. Ausserdem verhindert der flache Einfall der Mittagssonne im Winter (ausser im Hochgebirge) eine ausreichende Vitamin D-Produktion.

Im Allgemeinen soll Vitamin D *oral* verabreicht werden. Wir geben bei Senioren 800 E Cholecalciferol pro Tag. Höhere Dosen sollten durch tiefe Vitamin D-Spiegelmessungen begründet werden. In der Langzeittherapie gelten Dosen bis 4000 E/d als gesundheitlich unbedenklich. Infrage kommen die wässrig-alkoholischen und öligen Vitamin D₃-Lösungen. Achtung: Die Zusammensetzung der Präparate ist *nicht* einheitlich, was bei der Dosierung beachtet werden muss! Ein Tropfen der wässrig-alkoholischen Lösung enthält 100 Einheiten, ein Tropfen der öligen Lösung Wild oder Burgerstein jedoch 500 Einheiten. Neu eingeführt wurde eine pipettierbare ölige Lösung der Firma Streuli. Vitamin D ist kostengünstig (ca. 0.08 Fr./d). In der Schweiz sind zurzeit nur die alkoholisch-wässrigen ViDe3-Tropfen 4500 E/ml der Firma Wild kassenpflichtig, die ölige Streuli-Lösung ab November 2014.

Bei einer Eliminationshalbwertszeit von gut einem Monat kann Vitamin D täglich, wöchentlich oder monatlich zu einer Mahlzeit gegeben werden. Beachtenswert ist, dass die *täglichen* Verabreichungskosten von bis zu Fr. 5.– durch Spitex oder Heime den Preis des Präparats selber massiv überschreiten können. Deshalb empfiehlt sich bei Personen, welche die Medikamente nicht selber richten können, die monatliche Gabe in Orangensaft oder Wasser (Achtung Alkoholgehalt) oder auf einem Toastbrot bei Verabreichung der öligen Lösung.

Bei Patienten, die nicht kooperieren können und einen erhöhten Bedarf aufweisen, kann eine Ampulle mit 300000 Einheiten alle vier Monate i.m. eine kostengünstige (ca. 5.– Fr./Jahr) Alternative darstellen (entspricht ca. 2500 E/d). Durch die ölige i.m.-Injektion ergibt sich ein natürlicher Depoteffekt. Gelegentlich sollen jedoch schmerzhaft Granulome resultieren. Diese können auch zu einer verzögerten Resorption und Wirkung führen. Die nur einmal jährliche Gabe hoher Dosen von beispielsweise 500000 E kann gemäss neueren Studien bei älteren Patienten zu vermehrten Stürzen und Hüftbrüchen führen und sollte nicht mehr erfolgen [17].

Caveats – was muss man beachten?

Die Verabreichung von Präparaten mit aktivem Vitamin D wie Rocaltrol® oder AT 10® sollte dem nephrologischen oder endokrinologischen Spezialisten überlassen werden. Bei enger therapeutischer Anwendungsmöglichkeit mit dem Risiko einer Hyperkalzämie ist der Einsatz dieser Substanzen nur bei definierten endokrinologischen und nephrologischen Erkrankungen angezeigt und vertretbar.

Bei unzureichender Kalziumzufuhr über die Ernährung sollte das Supplement 500 mg nicht überschreiten. Der Patient muss über die Einnahme unmittelbar nach einer Hauptmahlzeit instruiert werden. Nüchtern eingenommen können erhöhte Kalziumspiegel resultieren, die Kalziumablagerungen (Gewebealkalzinose, Arteriosklerose) begünstigen könnten. Bei einer Oxalsäure-reichen Diät (Spinat, Rhabarber, Mangold) ist die Kalziumabsorption beeinträchtigt, da sich Kalzium-Oxalat-Komplexe bilden, die über die Fäzes ausgeschieden werden, was zur Nierensteinprophylaxe natürlich erwünscht ist, aber das für den Organismus verfügbare Kalzium limitiert.

Bei Personen, die trotz Vitamin D- und Kalziumgabe symptomatisch bleiben, könnte, besonders bei Nierenkranken und Patienten mit Diuretika-einnahme, ein Magnesium-Defizienzsyndrom vorliegen. Dieses führt neben neuromuskulären Beschwerden zu einer beeinträchtigten PTH-Sekretion, die wiederum mit einer verminderten Stimulation der 1 α -Hydroxylase verbunden ist und damit zu einer Synthesestörung von aktivem Vitamin 1,25(OH)₂D₃ führen kann [18]. Neben Kalzium, Magnesium und Vitamin D muss auch die Zufuhr von Kalorien und Proteinen sowie anderen essenziellen Mikronährstoffen in ausreichender Menge gewährleistet sein. Wünschenswert ist weiterhin eine möglichst aktive Freizeitgestaltung mit gewichtsbelastenden Übungen, idealerweise im Freien ausgeführt. Dies ist erwiesenermassen mit positiven

Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und die Vitamin D-Synthese verbunden.

Die Zukunft könnte in der direkten Verabreichung von Calcidiol, also $25(\text{OH})\text{D}_3$ liegen. Ein Handelspräparat ist aber noch nicht kommerziell verfügbar. Calcidiol ist die hydrophilste Substanz unter den Vitamin D-Abkömmlingen. Seine Absorption hängt nicht von fetthaltiger Nahrung ab. Es muss auch nicht erst hepatisch an Position 25 hydroxyliert werden; mit diesem Präparat könnte der Vitamin D-Haushalt innert Stunden voraussagbar normalisiert werden.

Vertrauen ist gut – Kontrolle ist besser

Normalerweise soll – bei gegebener Indikation – supplementiert und nicht gemessen werden. Der Vitamin D-Spiegel muss nur dann kontrolliert werden, wenn Beschwerden trotz einer korrekten Supplementierung bestehen bleiben oder wenn Zweifel an der Mitarbeit des Patienten bestehen [1]. Eine routinemässige Bestimmung sollte erfolgen, wenn ein operativer Eingriff an der Nebenschilddrüse [19] oder eine parenterale Osteoporose-Therapie geplant sind [20], um das Risiko einer symptomatischen Hypokalzämie zu vermeiden. Alle anderen Spiegelmessungen sollen gezielt veranlasst werden, z.B. bei muskuloskelettalen Problemen, unklaren Symptomen, oder zur Therapiekontrolle / Motivationsverbesserung.

Für die normale Knochenbildung reichen $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Werte über 50 nmol/l, es werden jedoch Werte über 75 nmol/l benötigt, um bei älteren Personen die Muskelkraft zu optimieren und Stürze zu verhindern. Die empfohlenen Supplementdosierungen sind darauf ausgerichtet, bei 97,5% der Personen $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel über 50 nmol/l zu erzielen [21]. Wie schon erwähnt benötigen Senioren höhere Spiegel, wenn auch das Sturzrisiko und die Muskelschwäche wirksam bekämpft werden sollen. Wenn wir also bei einem Senior unter 800 E ViDe_3 Tropfen täglich bei guter Compliance einen Spiegel von 50 nmol/l feststellen, so soll die Dosis z.B. auf 1500 E erhöht werden, um das Sturzrisiko zu minimieren.

Besondere Situationen

Zur Behandlung einer High-turnover-Osteoporose (rascher Verlust an Knochendichte durch beschleunigten Abbau) wird häufig eine parenterale Therapie mit einem Bisphosphonat i.v. oder Denosumab (Prolia®) s.c. begonnen. Beide Osteoporose-Medikamente wirken antiresorptiv und bremsen den beschleunigten Knochenabbau. Es ist aber zu beachten, dass in dieser Situation meist auch ein ausgeprägter Vitamin D-Mangel besteht und somit eine Mineralisationsstörung im Sinne einer Osteomalazie angenommen werden muss. Dies ist eine Kontraindikation für beide Therapie-modalitäten [19]. Zuerst muss der Vitamin D-Stoffwechsel normalisiert werden. Wird dies mit der Erhaltungsdosis von 800 E pro Tag gemacht, so dauert es etwa zwei Monate, bis die Zielspiegel erreicht sind.

Achtung: Wird eine Vitamin D-Supplementierung in Erhaltungsdosis frisch begonnen, so dauert es ein bis zwei Monate, bis stabile Blutspiegel erreicht sind.

Danach muss noch einen Monat zugewartet werden, bis das Osteoid mineralisiert ist. Erst dann darf die antiresorptive Osteoporose-Therapie begonnen werden. Dieser Ablauf kann beschleunigt werden, indem die Vitamin D-Therapie mit einem Bolus begonnen wird. Die Ladedosis (in Einheiten Cholecalciferol) lässt sich nach folgender Formel berechnen: $40 \times (75 - \text{aktueller Wert } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ in nmol/l}) \times \text{KG}$ des Patienten [22]. Der Bolus sollte in der Regel peroral nach einer fetthaltigen Mahlzeit verabreicht werden, gefolgt von der Erhaltungsdosis. Dann kann die spezifische Osteoporose-Therapie, die ja in der Regel keine Notfallbehandlung darstellt, bereits nach einem Monat eingeleitet werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass das Sturzrisiko unmittelbar nach Gabe eines Vitamin D-Bolus für kurze Zeit ansteigen kann (verbesserte Mobilität durch gesteigerte Muskelkraft?) und somit der Sturzprophylaxe eine besondere Bedeutung zukommen könnte [17].

Eine besondere Situation ergibt sich beim primären Hyperparathyreoidismus. Die meisten Patienten haben trotz der Hyperkalzämie einen schweren Vitamin D-Mangel. Wird dieser nicht präoperativ korrigiert, so können postoperativ lebensbedrohliche hypokalzämische Krisen drohen. Interessanterweise steigt das Serumkalzium durch Vitamin D-Supplemente in niedriger Dosis kaum an, während das PTH trotz der Autonomie des Knotens teilweise absinken kann [19].

Eine nicht begründete Annahme besteht darin, dass bei Patienten mit Psoriasis und grossflächiger topischer Therapie mit Vitamin D-Analoga Vitamin D-Supplemente kontraindiziert sind. In der Tat kann unter grossflächiger topischer Psoriasis-Therapie eine Hyperkalzämie auftreten, und der Kalziumspiegel muss bei diesen Therapien engmaschig kontrolliert werden. Allerdings werden die meisten Patienten mit Psoriasis genauso wie alle anderen älteren Bewohner unseres Landes zumindest im Winter einen Vitamin D-Mangel aufweisen. Dies mag auch der Grund für das häufige Aufflackern der Psoriasis im Winter sein. Auf jeden Fall sollen auch Psoriasis-Patienten über 60 Jahren gemäss den Empfehlungen des BAG 800 E Vitamin D pro Tag erhalten. Die topische Therapie ist nicht in der Lage, normale Vitamin D-Spiegel und -Wirkungen zu erzielen [23].

Ein ähnliches Problem stellt sich bei der Sarkoidose. Diese Patienten haben überdurchschnittlich oft eine reduzierte Knochendichte und Fragilitätsfrakturen. Sie haben zudem gehäuft eine Hyperkalziurie und/oder eine Hyperkalzämie. Tiefe $25(\text{OH})\text{D}_3$ - und hohe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel können ein Ausdruck der Krankheitsaktivität sein. Eine Sarkoidose ist per se keine Indikation zur Vitamin D-Gabe. Eine generelle Empfehlung, bei Patienten mit Sarkoidose auf Vitamin D-Supplemente zu verzichten, ist aber empirisch nicht wirklich abgestützt. Somit können Vitamin D Supplemente, wenn sie anderweitig begründet sind (Richtlinien BAG), auch bei diesen Patienten verabreicht werden. Vorsicht sollte wohl für hohe Dosen von Vitamin D gelten. Die Spiegel von Kalzium, $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ müssen dabei engmaschig überwacht werden; für $25(\text{OH})\text{D}_3$ ist ein Wert zwischen 50 und 75 nmol/l anzupeilen, bei dem das

Risiko für eine Hyperkalzämie noch nicht erhöht zu sein scheint [24].

Patienten mit Malabsorption oder Maldigestion als Folge chronisch entzündlicher Darmerkrankungen oder als Status nach Magenbypass-Operation sowie bei Einnahme von Orlistat (Xenical®) haben oft Fettstühle. Diese binden das Nahrungskalzium, sodass die Bildung unlöslicher Kalzium-Oxalat-Komplexe im Darm beeinträchtigt ist. Dies führt zu einer erhöhten Resorption von Nahrungs-oxalat. Solche Patienten benötigen, insbesondere wenn eine Nierensteinanamnese besteht, eine oxalatarme Diät und eine regelmässige Einnahme von Kalziumsupplementen. Wie alle fettlöslichen Vitamine wird auch Vitamin D im Jejunum und Ileum resorbiert. Dies ist auch bei Patienten mit einem Status nach Adipositas-Chirurgie weiterhin möglich, sodass die intramuskuläre Injektion in der Regel nicht erforderlich ist. Mitunter weisen die Patienten aber einen erhöhten Bedarf von 3000–6000 E/d auf [1].

Offene Fragen bleiben

Wie ist ein Vitamin D-Mangel in verschiedenen Ethnien wirklich zu definieren? Personen afrikanischer Abstammung haben tiefere 25(OH)D₃-Spiegel, aber eine höhere Knochenmasse als Kaukasier [25]. Ab welcher Schwelle erlangt ein erniedrigter Vitamin D-Spiegel per se Krankheitswert? Welche Rolle kommt dem Vitamin D-bindenden Protein und dem Pleomorphismus des Vitamin D-Rezeptors zu? Längst ist nicht alles klar. Studien brauchen Zeit und Geld. Letzteres ist die forschende Industrie bei tiefem Preis und fehlendem Patentschutz nicht bereit aufzuwenden.

Interessenkonflikte: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit den Inhalten dieses Artikels.



Dr. med. Markus Gnädinger

Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich
Facharzt für Innere Medizin
Birkenweg 8, 9323 Steinach
markus.gnaedinger@hin.ch

Literatur:

- Holick MH: Vitamin D deficiency. NEJM 2007; 357: 266–281.
- MacLaughlin J, Holick FM: J Clin Invest 1985; 76: 1536–1538.
- Sato Y, et al.: J Bone Mineral Res 2005; 20: 1327–1333.
- Holick MF: Am J Clin Nutr 1995; 61(suppl): 638S–645S.
- www.vitaminwiki.com/VitaminDWiki.
- Sakem B, et al.: BMC Medicine 2013; 11: 176.
- Merlo C, et al.: Praxis 2012; 101(22): 1417–1422.
- Heijboer A, et al.: Clin Chem 2012; 58(3): 534–538.
- Petersen AL: Maturitas 2014; 78(1): 40–44.

- Bischoff-Ferrari HA, et al.: NEJM 2012; 367: 40–49.
- Vitamin-D-Versorgung der Bevölkerung: Neue Empfehlungen des BAG vom 20.6.2012: www.news.admin.ch
- Medienmitteilung des IOM zu Kalzium und Vitamin D vom 30.11.2010.
- Tetsuhide I, Jensen RT: Curr Gastroenterol Rep 2010 December; 12(6): 448–457.
- Reid IR: Eur J Endocrinol 1997; 137: 209–217.
- Bischoff-Ferrari HA, et al.: Am J Clin Nutr 2007; 86(6): 1780–1790.
- Bolland MJ, et al.: BMJ 2011; 342: d2040.
- Sanders KM, et al.: JAMA 2010; 303: 1815–1822. [Erratum, JAMA 2010; 303: 2357.]
- Kanazawa I, et al.: Endocrine Journal 2007; 54(6): 935–940.
- Gnädinger M, et al.: Schweiz Medizin Forum 2012; 12(34): 659–661.
- Gnädinger M, Mellinghoff HU: Schweiz Med Forum 2012; 12(37): 720–721.
- Holick MF, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911–1930.
- Van Groningen L, et al.: Eur J Endocrinol 2010; 162: 805–811.
- Gnädinger M: Schweiz Med Forum 2013; 13(12): 262.
- Saidenberg-Kermanac'h N, et al.: Arthritis Res Ther 2014; 16: R78.
- Harris SS: J Nutr 2006; 136(4): 1126–1129.
- Jehle S, et al.: Swiss Med Wkly 2014; 144: w13942.
- Gnädinger M, Mellinghoff HU, Kaelin-Lang A: Swiss Med Wkly 2011; 141: w13154.
- BAG: Vitamin-D-Bericht der EEK: Ars Medici 2013; 3: 154–159.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Auch wenn kürzlich Zweifel geäussert wurden, stellen die Vitamin D-Supplementierung und die Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D₃ bei Risikogruppen eine kostengünstige, verträgliche und gut wirksame Praxis dar.
- Insbesondere können damit Stürze und Frakturen bei älteren Patienten effektiv verhindert werden.
- Die in Beobachtungsstudien festgestellten korrelativen Zusammenhänge mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen bedürfen der Absicherung durch Interventionsstudien.

A RETENIR

- Également lorsque des problèmes se sont manifestés récemment, la supplémentation en vitamine D et le dosage de la 25-hydroxyvitamine D₃ chez les groupes à risque représente une pratique économique et efficace.
- En particulier, les chutes et les fractures peuvent ainsi être efficacement prévenues chez les patients âgés.
- Les corrélations établies dans les études observationnelles avec toute une série de maladies nécessitent une confirmation par des études interventionnelles.